

Multidisciplinary approach to locally advanced and recurrent rectal cancer

Citation for published version (APA):

Dresen, R. C. (2009). *Multidisciplinary approach to locally advanced and recurrent rectal cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20090327rd>

Document status and date:

Published: 01/01/2009

DOI:

[10.26481/dis.20090327rd](https://doi.org/10.26481/dis.20090327rd)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary/Discussion
Conclusions
Future research



Chapter 10

The general aim was to assess the role of various tools to provide the optimal treatment for a patient with rectal cancer. This aim was subdivided into three specific aims.

1. To assess the accuracy of imaging in staging and restaging of primary and recurrent rectal cancer.
2. To assess the role of histopathology and molecular markers in the prediction of local recurrence and treatment outcome respectively.
3. To evaluate the results of multimodality treatment in locally recurrent rectal cancer.

Accuracy of imaging in (re)staging of primary and recurrent rectal cancer

In this thesis, we addressed the issue whether a Multi-Detector row Computed Tomography (MDCT), routinely performed in the staging of disseminated disease, could be valuable as a first line locoregional staging method of the primary rectal cancer (**chapter 3**), and on the value of a restaging magnetic resonance imaging (MRI) in locally advanced rectal cancer (LARC) patients after neoadjuvant chemoradiation for the selection of the good responders for further tailoring of treatment (**chapter 2**). For recurrent rectal cancer, the accuracy of MRI for the prediction of tumor invasion into pelvic structures (**chapter 7**) and the role of positron emission tomography (PET) in distant staging (**chapter 6**) were assessed.

Staging in primary rectal cancer

Imaging is very important in the preoperative management of rectal cancer. The identification of risk factors such as the chance of a positive circumferential resection margin (CRM) allows a stratification of the treatment for different risks of recurrence. In TME surgery, the chance of a positive CRM is represented by the distance of the tumor to the mesorectal fascia (MRF), the standard plane of resection¹. The relationship between the tumor and the MRF should be accurately predicted before surgery. Many studies focused on primary staging of rectal cancer with MRI and showed that high-spatial-resolution MR imaging with phased array surface coils is very accurate for the prediction of tumor involvement of the MRF and has gained a pivotal role in rectal cancer staging²⁻⁷. Apart from MRI, the local tumor extent could also be assessed with MDCT. A clear advantage of MDCT is the quick acquisition of detailed whole body data in order to devise an integral treatment plan by providing both local and distant tumor information simultaneously. Although the staging capabilities of MDCT for metastatic colorectal disease such as liver metastasis have been established⁸, little is known about the important prediction of the tumor relationship to the MRF. When MDCT is a good alternative to MRI, its performance for the prediction of MRF invasion should be comparable to the present standard MRI. The study in **chapter 3** assessed the performance of MDCT for the prediction of MRF invasion in 35 patients at patient level and at different anatomical locations by two observers. MRI served as reference standard. Our data demonstrated a poor accuracy at patient level (54-66%) of MDCT for the prediction of tumor invasion of the MRF. It had a reasonably high accuracy for the prediction of an invaded MRF (AUC 0.84-0.88) in mid-high located tumors, but the staging accuracy appeared poor for distal tumors (AUC 0.31-0.50). The inherent suboptimal tissue contrast resolution of CT is insufficient in the provision of anatomical detail critical in regions where structures are close to each other such as the distal rectum. Based on our results, CT cannot be considered as a good alternative for MRI for prediction of tumor invasion of the MRF, especially not for staging advanced rectal cancer at high risk for local recurrences. MRI is known to have a far better contrast

resolution than CT and is very reliable for the prediction of the circumferential resection margin. Prediction of lymph node status is more difficult, and 2 reviews showed comparable results for lymph node staging with endorectal ultrasound (EUS), CT and standard MRI^{7,9}. However, lymph node staging with USPIO enhanced MRI shows more promising results¹⁰. This means that identification of the other important risk factor, the lymph node status, may improve, and could be used for risk assessment and further treatment stratification. This has been studied in a multicenter study (unpublished data) that assessed the outcome of a differentiated treatment protocol, based primarily on MRI. The multicenter study included all rectal cancers, and defined three basic treatment groups of surgery only, 5x5 Gray (Gy) and surgery, and chemoradiation followed by surgery. The number of complete resections was significantly higher than in the Dutch TME trial, in which a standard preoperative imaging was not required (95.6% versus 84%, $P < 0.0001$). Furthermore, the actuarial local recurrence rate of 2.8% at 2 years seems promising.

Restaging in primary rectal cancer

Patients with locally advanced rectal cancer are treated with a long course of neoadjuvant chemoradiation to decrease the local recurrence rate^{11,12}. The patient is operated about 6-8 weeks after completion of the chemoradiation course. With radiotherapy alone there was little need for restaging after neoadjuvant treatment, as major downsizing and downstaging was not often observed. However, with the present neoadjuvant chemoradiation schemes a much more pronounced effect is present in the majority of patients. A less extensive resection could be considered in these patients. cT4 tumors that no longer appear to invade surrounding organs could undergo a TME instead of a more extensive resection. cT3-4 tumors that have responded very well with only a small remnant in the bowel wall (ypT0-2N0) may even be treated with a local excision. This is controversial and accurate restaging tools are required. In **chapter 2** we focused on the question whether MRI is accurate in the prediction of a tumor remnant after chemoradiation that is confined to the rectal wall. Three observers retrospectively evaluated MR images of 67 patients who underwent a MRI prior to their resection. MRI has a PPV of 91% for the prediction of ypT0-2 using morphological criteria, with an interesting finding that volume measurements have a supplementary value for ypT0-2 prediction, improving the PPV from 91% to 94% and NPV from 75% to 84%. The advantage of volumetric measurements above other more complex and time consuming tools like functional imaging or metabolic imaging is, apart from its restricted cost, the easy implementation in clinical practice where the radiologist can increase his/her level of confidence with 3 simple measurements of tumor height, width and depth. The accuracy of MRI assessment of a tumor remnant that is limited to the bowel wall was further prospectively evaluated in a multicenter study, described in two related theses on MR imaging of rectal cancer by M.J. Lahaye and S.M.E. Engelen. They also addressed the accuracy of MRI for lymph node staging after chemoradiation.

Staging in recurrent rectal cancer

Two questions have been addressed. 1: is MRI accurate for the prediction of local extent of the tumor and can it provide a surgical roadmap? 2: Is PET reliable in the detection or exclusion of distant metastases and does it influence patient management?

In primary rectal cancer, MRI can reliably predict the distance between tumor and other pelvic structures³. Local staging of recurrent rectal cancer with MRI has not gained much attention in the literature. Most imaging studies have focused on the detection of a local recurrence¹³, rather than on the staging once it has been diagnosed. In **chapter 7**,

4 observers (3 radiologists and a surgeon) assessed the accuracy of preoperative MRI for the prediction of tumor invasion of pelvic structures in 40 patients scheduled for treatment with curative intent. MRI was very accurate, with negative predictive values (NPVs) of above 90% and AUCs of 0.79-1.00. The major staging difficulty was interpretation of diffuse hypo-intense tissue at the pelvic side walls, which could be read as either fibrosis or tumor. Many other studies on restaging after chemoradiation in primary rectal cancer and on detection of local recurrence also acknowledge the difficulty of interpreting fibrosis^{14,15}. Although many criteria have been proposed for the distinction between tumor and fibrosis¹⁶, none has proven to be very specific^{17,18}. In recurrent rectal cancer the interpretation of fibrosis is more complex than in primary rectal cancer, because it is caused by various factors: primary irradiation, surgery and re-irradiation. Overall, however, we believe that MR imaging is useful as preoperative road map providing information on the exact tumor extent and on the structures that require resection.

18 FDG-PET has been found to have role in discrimination between responders and non responders after neoadjuvant chemoradiation in primary rectal cancer, for the differentiation between scar and local recurrence and for staging liver metastases before curative liver surgery^{19,20}. However, its role in distant staging in patients with a local recurrence is less well known. **Chapter 6** describes the clinical impact of PET compared with conventional imaging (CT and MRI) in 37 pelvic recurrences of rectal cancer. PET and conventional imaging were identical in 24 cases (65%). In 13 cases (35%) PET findings differed from CT/MRI; in 7 of these cases PET showed more extensive disease (upstaging of the disease) and in 6 PET showed more limited disease than CT/MRI (downstaging the disease). PET was most helpful in detecting disease outside the pelvis that was not clear on CT/MR, like involved inguinal lymph nodes. The PET findings influenced the management in 5 patients. In our opinion PET can yield information that is important for treatment planning in patients scheduled for curative resection of the local recurrence. Still, additional prospective studies are needed for a better quantification of the specific benefits of PET in relation to the other diagnostic modalities.

Role of histopathology and molecular markers

In **chapter 5** we report on histopathological prognostic factors predictive for the development of a local recurrence by comparing primary rectal cancer resection specimens of patients who developed a recurrence with a matched control group who did not develop a local recurrence. The presence of lymphovascular invasion, extramural venous invasion, positive CRM, serosal involvement and poor differentiation were identified as factors with an increased risk to develop a local recurrence. Our findings are in agreement with prior studies^{21,22}. In **chapter 4** it was investigated whether treatment outcome could be predicted by intrinsic and induced apoptosis and by 5 apoptosis-regulating proteins (p53, Bcl-2, Bax, Cox-2 and maspin) in patients with locally advanced rectal cancer who received neoadjuvant chemoradiation. Immunohistochemistry was performed on pre-therapy and post-therapy tissues. Apoptosis was investigated with the M30 antibody. Apoptosis or the related proteins (p53, Bcl-2, Bax, Cox-2) were not related with survival, local recurrence or tumor regression grade in this population. A strong cytoplasmatic staining pattern of maspin in the pre-treatment biopsies significantly correlated with an increased risk of local recurrence but was not associated with survival. These data lead to the conclusion that success of chemoradiation is independent of the intrinsic levels of apoptosis or the apoptosis regulation proteins

studied. The literature is not conclusive on the clinical implications of apoptosis and the apoptosis regulating proteins so it is advisable to further investigate this issue²³⁻²⁶.

Results of multimodality treatment in locally recurrent rectal cancer

Specialized referral centers who treat patients with non metastasized local recurrence of a rectal cancer have used a multimodality treatment that consists of neoadjuvant chemoradiation followed by extensive surgery, and in some centers intraoperative radiotherapy (IORT)^{27,28}. In the past, treatment resulted in low rates of radical resections with low survival rates²⁹. Recent studies show that with the current multimodality treatment the chances for a complete resection are 40-80%^{30,31}. We studied the outcome of patients who underwent multimodality treatment in the Catharina Hospital from 1994 onwards. The overall outcome is reported in **chapter 8**. A radical resection could be achieved in 57% of 147 patients, with a 5-year cancer specific survival rates of 39% for all patients and 58% in patients in whom a complete resection was obtained. The achievement of radical resection was the most important prognostic factor for survival. After re-irradiation significantly more radical resection could be performed (64.9 versus 29.2%, $P = 0.004$) and a significantly better metastasis free survival (MFS) (at 3 years: 58.7 versus 17.8%, $P < 0.001$) was observed compared to surgery alone in patients who had been irradiated previously for their primary tumor. The major concern of re-irradiation is the fear for a toxic dose to the surrounding normal tissues, that could lead to an increased short and long term complication rate^{31,32}. It is our belief that the advantages of an improved outcome outweigh these possible disadvantages. Re-irradiation with an additional dose of 30-40 Gy has been reported to be feasible with acceptable risks³³. Proper attention to both radiation and surgical techniques are essential. The use of small radiation fields, carefully fractionated radiation doses, exclusion of bowel and bladder and a time interval between initial irradiation and re-irradiation of at least 6 months minimize potential morbidity.

Unfortunately, a considerable amount of patients still underwent an irradical resection that will offer little benefit, and in many patients distant metastases are discovered within a year after the operation. This suggest that not all patients were suitable for a curative resection. In **chapter 9** the relation between the outcome of resection of locally recurrent rectal cancer and the anatomical subsite was investigated in a larger group of patients ($n=170$). The subsite of LRRC proved to be a predictor of potentially resectable and consequently curable disease. In anastomotic recurrences a complete resection could be achieved most often (77%), while in presacral recurrences only one-fourth of the resections was radical. Furthermore, the 60% survival in anastomotic recurrences was significantly better, compared to other recurrences with survival rates between 19-39% after 5 years. Presacral recurrences resulted in only 19% survival. Nearly all patients in both studies (chapter 8 and 9) received IORT. Therefore, the additional effect of IORT was difficult to quantify. In chapter 9, it is reported that 29% of the patients with a R1/R2 resection did not develop a local re-recurrence after 5 years. This suggests that IORT may have sterilized residual tumor deposits in some of the patients. The significant difference between renewed recurrence in the field of IORT between Ro and R1/R2 resections (9% versus 54%) suggests on the other hand that it cannot sterilize all of the remaining tumor deposits. It could however well be that the good local control in the IORT field after a Ro resection is not only the result of the surgeon obtaining a free margin, but also of the additional IORT. With the diffuse growth pattern of a local recurrence and the re-irradiation effect, evaluation of the margins is not always easy for the pathologist, and even after Ro resection small tumor deposits may be left behind.

CONCLUSIONS

1. MRI is very accurate in the prediction of tumor extent after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced primary and recurrent rectal cancer.
2. MDCT has a poor accuracy for predicting mesorectal fascia invasion in distal rectal tumors. The accuracy of CT significantly improves for proximal tumors.
3. Histopathological factors can help in predicting the chances of a local recurrence. Success of neoadjuvant chemoradiation is independent of apoptosis (regulating proteins).
4. In a selected population with pelvic rectal cancer recurrences scheduled for curative resection, PET has additional value to conventional imaging, mainly in detecting lymph node metastases.
5. Radical resection is the most important factor for improved survival in patients treated with multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer. Radicality is dependent on neoadjuvant chemoradiation and subsite of the recurrence.

FUTURE RESEARCH

It is a well-known fact that a radical resection is the ultimate goal of rectal cancer management. In our study MRI proves to be a good predictor of tumors downsized to lesions confined to the rectal wall (ypTo-2) by combining morphological and volumetric criteria. Our volumetric criteria are still tentative and require further research. A good prediction of ypTo-2 tumors may lead to a more limited surgery of these tumors without decreasing the chance of a radical resection. Further research should investigate the outcomes of this MRI based treatment strategy.

Although MRI is very accurate in the prediction of tumor extent as shown in chapter 2 and 7, it still has difficulty in the interpretation of diffuse fibrotic tissue. The early detection of metastatic disease is yet another area that should be improved. Dynamic contrast-enhanced MRI, diffusion weighted MRI or molecular MRI, new molecular nuclear imaging techniques and hybrid MR-PET techniques, some of which can provide whole body scanning, may provide a solution to this problem and should be studied.

High resolution MRI is the method of choice for staging of primary rectal cancer. Our study in chapter 3 revealed that MDCT should not be used for rectal cancer staging as a standard procedure. However in exceptional cases, when MRI is not available or contraindicated, MDCT may be a good alternative if the tumor is expected to be located in the proximal rectum. The presently used MDCT techniques may yield better results than the techniques described in our study. This needs to be examined.

Staging of rectal cancer may be refined with the use of specific molecular markers. These markers may provide more detailed information about patient and tumor characteristics with which better assessment of the diagnosis and the prognosis can be accomplished. The combination of multiple markers is likely to yield even more useful information as demonstrated with the microarray techniques in breast cancer. Other markers may provide a prediction of the response to a certain treatment, such as wild

type versus mutated K-ras in cetuximab and will allow a more tailored treatment with a higher therapeutic ratio. Progress in this field of translational research is eagerly awaited.

Though treatment of locally recurrent rectal cancer has taken many steps forward, metastatic disease is still a major problem after local recurrence surgery. Despite the aggressive treatment of the local recurrence, a great number of patients develop early metastases. The hypothesis is that many local recurrence patients already have undetectable distant metastases. Therefore, it is advisable to perform studies in which early systemic treatment is included in the management of these patients.

The central question of this thesis was how to provide the most optimal treatment for each rectal cancer patient. It is of utmost importance to approach rectal cancer management in a multidisciplinary manner.

REFERENCES

1. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-460.
2. MERCURY study group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006;333:779.
3. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357:497-504.
4. Beets-Tan RG. MRI in rectal cancer: the T stage and circumferential resection margin. *Colorectal Dis* 2003;5:392-395.
5. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-364.
6. Engelen SM, Beets GL, Beets-Tan RG. Role of preoperative local and distant staging in rectal cancer. *Onkologie* 2007;30:141-145.
7. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors—the circumferential resection margin and nodal disease—of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26:259-268.
8. Ong KO, Leen E. Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2007;16:7-14.
9. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-783.
10. Lahaye MJ, Engelen SM, Kessels AG, et al. USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer: predictive criteria. *Radiology* 2008;246:804-811.
11. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123.
12. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625.
13. Schaefer O, Langer M. Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT. *Eur Radiol* 2007;17:2044-2054.
14. De Lange EE, Fechner RE, Wanebo HJ. Suspected recurrent rectosigmoid carcinoma after abdominoperineal resection: MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 1989;170:323-328.
15. Vliegen RF, Beets GL, Lammering G, et al. Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced rectal cancer: accuracy of MR imaging for prediction. *Radiology* 2008;246:454-462.
16. Markus J, Morrissey B, deGara C, et al. MRI of recurrent rectosigmoid carcinoma. *Abdom Imaging* 1997;22:338-342.
17. Messiou C, Chalmers A, Boyle K, et al. Surgery for recurrent rectal carcinoma: The role of preoperative magnetic resonance imaging. *Clin Radiol* 2006;61:250-258.
18. Tan PL, Chan CL, Moore NR. Radiological appearances in the pelvis following rectal cancer surgery. *Clin Radiol* 2005;60:846-855.
19. Denecke T, Rau B, Hoffmann KT, et al. Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: is there a benefit in using functional imaging? *Eur Radiol* 2005;15:1658-1666.
20. Watson AJ, Lolohea S, Robertson GM, et al. The role of positron emission tomography in the management of recurrent colorectal cancer: a review. *Dis Colon Rectum* 2007;50:102-114.
21. Compton CC. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important? *Dig Dis* 1999;17:67-79.
22. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
23. Rodel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, et al. Apoptosis as a cellular predictor for histopathologic response to neoadjuvant radiochemotherapy in patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:294-303.
24. Rodel F, Hoffmann J, Grabenbauer GG, et al. High survivin expression is associated with reduced apoptosis in rectal cancer and may predict disease-free survival after preoperative radiochemotherapy and surgical resection. *Strahlenther Onkol* 2002;178:426-435.

25. Smith FM, Reynolds JV, Miller N, et al. Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:55-64.
26. Tannapfel A, Nusslein S, Fietkau R, et al. Apoptosis, proliferation, bax, bcl-2 and p53 status prior to and after preoperative radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:585-591.
27. Moriya Y. Treatment strategy for locally recurrent rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:127-131.
28. Radice E, Dozois RR. Locally recurrent rectal cancer. *Dig Surg* 2001;18:355-362.
29. Huguier M, Houry S. Treatment of local recurrence of rectal cancer. *Am J Surg* 1998;175:288-292.
30. Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 2003;237:502-508.
31. Rodel C, Grabenbauer GG, Matzel KE, et al. Extensive surgery after high-dose preoperative chemoradiotherapy for locally advanced recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:312-319.
32. Vermaas M, Ferenschild FT, Verhoef C, et al. Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:452-458.
33. Glimelius B. Recurrent rectal cancer. The pre-irradiated primary tumour: can more radiotherapy be given? *Colorectal Dis* 2003;5:501-503.



ACHTERGROND

In Nederland krijgen ongeveer 10.000 mensen per jaar dikkedarm/endeldarm kanker (colorectaal carcinoom). Bij vrouwen is het de 2^e meest voorkomende maligniteit na borstkanker, bij mannen de 3^e meest voorkomende maligniteit na prostaat- en longkanker. Ongeveer 50% zal overlijden aan deze ziekte. Een derde van de colorectaal tumoren bevindt zich in het rectum. De behandeling van rectum carcinoom is de laatste jaren sterk verbeterd door invoering van de totale mesorectale excisie (TME) en voorbehandeling met radiotherapie en chemotherapie. Hierdoor is de overleving gestegen van 31% in de jaren '50 tot 59% in het begin van deze eeuw. De effectiviteit van de behandelingstechnieken roept de vraag op of de behandeling nog verder aangepast kan worden om tot een optimale behandeling van iedere individuele rectum carcinoom patiënt te komen.

SAMENVATTING/DISCUSSIE

Het algemene doel van dit proefschrift was om de rol van verschillende instrumenten vast te stellen bij het optimaliseren van de behandeling voor een patiënt met endeldarm kanker (rectum carcinoom). Dit doel werd onderverdeeld in drie specifieke doelen.

1. Het bepalen van de nauwkeurigheid van beeldvorming in staging en herstaging van primair en recidief rectum carcinoom.
2. Het bepalen van de rol van histopathologie en moleculaire markers voor het voorspellen van het ontstaan van een lokaal recidief en de uitkomst van de behandeling.
3. Evaluatie van de resultaten van multimodale behandeling voor lokaal recidief rectum carcinoom.

Nauwkeurigheid van beeldvorming in (her)staging van primair en recidief rectum carcinoom

In dit proefschrift hebben we bekeken of een Multi-Detector row Computed Tomography (MDCT), welke routinematig gebruikt wordt bij het stageren van uitzaaiingen (metastasen), ook waardevol kan zijn als eerste lijns techniek voor de locoregionale staging van primair rectum carcinoom (**hoofdstuk 3**). Verder hebben we gekeken naar de waarde van magnetic resonance imaging (MRI) bij lokaal voortgeschreden rectum carcinoom (LARC) na voorbehandeling met radiotherapie en chemotherapie (chemoradiatie) om de patiënten die goed reageren op deze voorbehandeling te selecteren en zodoende verdere geïndividualiseerde behandeling te geven (**hoofdstuk 2**). Bij recidief rectum carcinoom werden de nauwkeurigheid van MRI voor het voorspellen van tumor invasie in de bekkenstructuren (**hoofdstuk 7**) en de rol van positron emission tomography (PET) in staging van metastasen (**hoofdstuk 6**) bepaald.

Staging van primair rectum carcinoom

Beeldvorming is essentieel bij de preoperatieve benadering van rectum carcinoom. Het identificeren van risicofactoren, zoals bijvoorbeeld de kans op een positieve circumferentiële resectiemarge (CRM), helpt om de behandeling te stratificeren aan de hand van de verschillende kansen op een recidief. Bij totale mesorectale excisie (TME)

chirurgie wordt de kans op een positieve CRM weergegeven door de afstand tussen de tumor en de mesorectale fascie (MRF), de standaard resectie marge. Het is belangrijk om deze relatie zorgvuldig te voorspellen voor de operatie. Veel studies hebben zich gericht op de primaire staging van rectum carcinoom met behulp van MRI en lieten zien dat MRI met hoge spatiële resolutie en met phased array oppervlakte spoelen zeer nauwkeurig is in het voorspellen van tumorinvasie van de MRF en dat MRI een centrale rol heeft ingenomen in de staging van rectum carcinoom. Behalve met MRI kan de lokale uitgebreidheid van de tumor ook vastgesteld worden met MCDT. Een duidelijk voordeel van MCDT is de snelle afbeelding van het gehele lichaam zodat er meteen informatie beschikbaar is van zowel de lokale tumor als de metastasen op afstand, waardoor het behandelplan snel gemaakt kan worden. Hoewel het vaststaat dat MDCT goed is in het stageren van metastatische colorectale ziekte, zoals levermetastasen, is er maar weinig bekend over de nauwkeurigheid van MDCT voor de belangrijke voorspelling van tumorinvasie van de MRF. Als MCDT een goed alternatief zou zijn voor MRI zou MDCT tumorinvasie van de MRF even goed moeten kunnen voorspellen als de huidige standaard MRI. De studie in **hoofdstuk 3** bepaalde bij 35 patiënten de nauwkeurigheid van MCDT om MRF invasie te voorspellen. Er werd door 2 radiologen gescoord op patiënt niveau en op verschillende anatomische lokaties. MRI was de referentie standaard. Onze gegevens toonden een lage nauwkeurigheid van MCDT op patiënt niveau (54-66%) voor het voorspellen van tumorinvasie van de MRF. MCDT had een redelijk hoge nauwkeurigheid voor het voorspellen van de tumorinvasie van de MRF (AUC (area under the receiver operating characteristic curve) 0.84-0.88) bij middelhoog gelokaliseerde tumoren, maar de nauwkeurigheid was laag bij laaggelegen tumoren (AUC 0.31-0.50). De inherente suboptimale weefsel contrast resolutie van CT is onvoldoende om anatomische details te geven die beslissend zijn wanneer structuren dicht bij elkaar liggen zoals in het lage rectum. Gebaseerd op onze resultaten kan CT niet beschouwd worden als een goed alternatief voor MRI voor het voorspellen van tumorinvasie van de MRF, vooral niet bij staging van lokaal voortgeschreden rectum carcinoom met een hoog risico op het ontstaan van een lokaal recidief. Het is bekend dat MRI een veel betere contrast resolutie heeft dan CT en zeer betrouwbaar is voor het voorspellen van de CRM. Het voorspellen van de lymfklier status is moeilijker. Twee reviews toonden vergelijkbare resultaten voor lymfklier staging met endorectale echo, CT en MRI. Lymfklier staging met MRI met lymfklierspecifiek contrast (USPIO) laat echter veelbelovende resultaten zien. Dit betekent dat het identificeren van de andere belangrijke factor, de lymfklier status, verbeterd kan worden en gebruikt kan worden om het risico op een lokaal recidief te bepalen en de behandeling verder te stratificeren. Dit is bestudeerd in een multicentrische studie (waarvan de gegevens nog niet gepubliceerd zijn) waar de uitkomsten van een op MRI gebaseerd gedifferentieerd behandelprotocol werden bepaald. Deze multicentrische studie includeerde alle rectum carcinomen en definieerde drie behandelgroepen namelijk alleen chirurgie, een kort periode van bestraling (5x5 Gray) gevolgd door chirurgie en een lang schema van chemoradiatie gevolgd door chirurgie. Het aantal complete resecties was significant hoger dan in de Nederlandse TME trial waarin standaard preoperatieve beeldvorming geen vereiste was (95.6% versus 84%, $P < 0.0001$). Bovendien lijkt een lokaal recidief percentage van 2.8% in twee jaar veelbelovend.

Herstaging van primair rectum carcinoom

Patiënten met lokaal voortgeschreden rectum carcinoom worden voorbehandeld met langdurige neoadjuvante chemoradiatie om de kans op het ontstaan van een lokaal recidief te verkleinen. Zes tot acht weken na chemoradiatie wordt de patiënt geopereerd. Toen de patiënten nog voorbehandeld werden met alleen radiotherapie

was herstagering na voorbehandeling niet zo belangrijk, omdat de radiotherapie geen duidelijke afname van het tumorvolume bewerkstelligde. Met de huidige chemoradiatie neemt het tumorvolume echter wel degelijk aanzienlijk af bij de meeste patiënten. Bij deze patiënten zou een beperktere operatie overwogen kunnen worden aangezien de tumor geslonken is. Patiënten met initieel een T4 tumor die na chemoradiatie niet meer lijkt in te groeien in omringende organen zouden een TME kunnen ondergaan in plaats van de zeer uitgebreide resectie die nodig zou zijn voor de T4 tumor. cT3-4 tumoren die zeer goed gereageerd hebben en waarbij er alleen nog maar een kleine tumorrest in de darmwand (ypT0-2No) aanwezig is zouden zelfs met een lokale excisie behandeld kunnen worden. Dit is controversieel en accurate beeldvorming is noodzakelijk om dit beleid in te voeren. In **hoofdstuk 2** hebben we gekeken of MRI nauwkeurig is voor het voorspellen van een tumorrest die beperkt is tot de rectumwand na chemoradiatie (ypT0-2). Drie scoorders hebben de MR beelden van 67 patiënten die een MRI hadden ondergaan voor de tumorresectie retrospectief beoordeeld. Met gebruik van morfologische criteria had MRI een positief voorspellende waarde (PPV) van 91% voor het voorspellen van tumoren beperkt tot de rectumwand. Als daar de volumemetingen bij betrokken werden steeg de PPV van 91% naar 94% en de negatief voorspellende waarde (NPV) van 75% naar 84%. Het voordeel van volumemetingen boven andere ingewikkelde en tijdrovende metingen zoals functionele of metabolische beeldvorming is, behalve lage kosten, de makkelijke toepasbaarheid in de dagelijkse kliniek. Door eenvoudigweg tumor hoogte, lengte en breedte te meten kunnen de voorspellingen verbeterd worden. Een prospectieve multicentrische studie heeft de nauwkeurigheid van MRI voor het voorspellen van tumor beperkt tot de rectumwand verder bepaald. Dit staat beschreven in twee gerelateerde theses over MR beeldvorming van rectum carcinoom door M.J. Lahaye en S.M.E. Engelen. Zij hebben ook gekeken naar de nauwkeurigheid van MRI voor lymfklier stagering na chemoradiatie.

Stagering van recidief rectum carcinoom

We hebben twee vragen proberen te beantwoorden. 1: Kan MRI de uitgebreidheid van tumorgroei nauwkeurig voorspellen en kan het dienen als leidraad waarop chirurgie kan worden gebaseerd? 2: Is PET betrouwbaar in het aantonen van uitzaaiingen (metastasen) en heeft het invloed op de behandeling?

Het is aangetoond dat MRI de afstand tussen de tumor en de omgevende structuren nauwkeurig kan voorspellen in primair rectum carcinoom. De rol van MRI bij stagering van recidief rectum carcinoom is echter nog niet uitgebreid onderzocht. De meeste studies hebben zich gericht op het ontdekken van een lokaal recidief en niet zozeer op het stageren van het recidief als dat eenmaal is gediagnostiseerd. In **hoofdstuk 7** hebben 4 scoorders (3 radiologen en 1 chirurg) de nauwkeurigheid van MRI bepaald voor het voorspellen van tumoringroei in omringende structuren bij 40 patienten die ingepland waren voor een curatieve behandeling. MRI was zeer nauwkeurig met NPVs van boven de 90% en areas under the ROC curves (AUCs) van 0.79-1.00. Het grootste struikelblok was de differentiatie tussen tumor en fibrose in het geval van diffuus hypointens weefsel, met name ter hoogte van de bekkenwand. Veel studies over herstagering van primair rectum carcinoom na voorbehandeling met chemoradiatie erkennen het probleem van de interpretatie van fibrose. Ondanks dat er al veel criteria zijn voorgesteld voor het onderscheid tussen tumor en fibrose, is er geen enkele die erg specifiek blijkt te zijn. Bij recidief rectum carcinoom is de interpretatie van fibrose zelfs nog moeilijker dan bij de primaire tumor, omdat de fibrose door verschillende factoren wordt veroorzaakt: primaire bestraling, operatie en herbestraling. In het algemeen zijn wij van mening dat MRI toch bruikbaar is in de preoperatieve setting door het

verschaffen van exacte informatie over de uitgebreidheid van de tumorgroei en over de structuren die verwijderd moeten worden.

18 FDG-PET heeft een rol in het onderscheiden van responders en nonresponders na voorbehandeling met chemoradiatie in primair rectum carcinoom, in het onderscheid maken tussen littekenweefsel en lokaal recidief tumor weefsel en in het stageren van uitzaaiingen in de lever voor curatieve lever chirurgie. Het is echter minder bekend wat de rol van PET is in het stageren van patiënten met een lokaal recidief. **Hoofdstuk 6** beschrijft de klinische relevantie van PET in vergelijking met conventionele beeldvorming (CT en MRI) bij 37 lokale recidieven. PET was gelijk aan de conventionele beeldvorming in 24 gevallen (65%). In 13 gevallen (35%) was er een verschil tussen PET en CT/MRI, waarbij PET in 7 gevallen uitgebreidere ziekte aantoonde (upstaging van de ziekte) en in 6 gevallen liet PET een beperktere ziekte zien dan op CT/MRI (downstaging van de ziekte). PET had de meeste toegevoegde waarde bij het aantonen van tumor buiten het kleine bekken, zoals positieve lymfklieren in de liezen. In 5 patiënten had de uitkomst van de PET een invloed op de behandeling. Wij vinden dat PET informatie kan verschaffen die belangrijk is voor het plannen van de behandeling van patiënten die ingepland staan voor een curatieve resectie van een lokaal recidief. Er zijn echter aanvullende prospectieve studies nodig om de specifieke voordelen van PET te bepalen.

Rol van histopathologie en moleculaire markers

In **hoofdstuk 5** vergelijken we de resectiepreparaten van patiënten die wel een recidief hebben ontwikkeld met die van patiënten die geen recidief hebben ontwikkeld om te onderzoeken of er histopathologische factoren zijn die voorspellend zijn voor het ontstaan van een recidief. Tumor ingroei in de lymfevaatjes (lymfovasculaire invasie), in de bloevaten in het omliggende mesorectale vet (extramurale veneuze invasie), in de circumferentiële resectie marge en in de serosa en slechte tumor differentiatie blijken factoren te zijn met een verhoogd risico om een lokaal recidief te ontwikkelen. Eerdere studies hebben dit ook gevonden. In **hoofdstuk 4** hebben we onderzocht of de uitkomst van de behandeling voorspeld kan worden door geprogrammeerde celdood (apoptose) en 5 apoptose gerelateerde eiwitten (p53, Bcl-2, Bax, Cox-2 en maspine) in patiënten met lokaal voortgeschreden rectum carcinoom die voorbehandeld werden met chemoradiatie. Onbehandelde bipten en posttherapie resectiemateriaal werd onderzocht met behulp van immunohistochemie. Apoptose en de apoptose gerelateerde eiwitten (p53, Bcl-2, Bax en Cox-2) bleken geen correlatie te hebben met overleving, het optreden van een lokaal recidief of tumorregressie in deze populatie. Een sterke cytoplasmatische aankleuring van maspine in de bipten was significant gecorreleerd met een verhoogd risico op het ontstaan van een lokaal recidief, maar was niet gecorreleerd met overleving. Dit alles heeft geleid tot de conclusie dat het succes van chemoradiatie onafhankelijk is van het intrinsieke niveau van apoptose of de onderzochte apoptose gerelateerde eiwitten. Aangezien de literatuur niet conclusief is over de klinische toepasbaarheid van apoptose en de apoptose gerelateerde eiwitten is aanvullend onderzoek hiernaar gewenst.

Resultaten van multimodale behandeling van het lokale recidief van rectum carcinoom

De behandeling van patiënten met een lokaal recidief zonder metastasen in gespecialiseerde verwijscentra bestaat uit multimodale behandeling: voorbehandeling met chemoradiatie gevolgd door uitgebreide chirurgie en soms intraoperatieve radiotherapie (IORT). Vroeger waren de uitkomsten van de behandeling van een lokaal recidief niet zo goed, werden er maar weinig radicale resecties bereikt en waren de overlevingscijfers laag. Recente studies tonen aan dat met de huidige multimodale

behandeling de kans op een radicale resectie 40-80% is. Wij hebben de uitkomsten onderzocht van patiënten die een multimodale behandeling ondergingen in het Catharina ziekenhuis vanaf 1994. De uitkomsten worden beschreven in **hoofdstuk 8**. In 57% van de patiënten kon er een radicale resectie bereikt worden. De kanker specifieke 5-jaarsoverleving was 39% voor alle patiënten en zelfs 58% in patiënten met een radicale resectie. Het behalen van een radicale resectie was de belangrijkste prognostische factor voor overleving. Na herbestraling konden er significant meer radicale resecties (64.9 versus 29.2%, $P = 0.004$) en een betere metastase vrije overleving (bij 3 jaar: 58.7 versus 17.8%) bereikt worden in vergelijking met alleen chirurgie bij patiënten die al bestraald waren voor hun primaire tumor. Bij herbestraling is het belangrijk om erop te letten dat het normale weefsel rondom de tumor geen toxische bestralingsdosis krijgt hetgeen zou kunnen leiden tot toegenomen korte en lange termijn complicaties. Wij geloven dat de voordelen van een verbeterde uitkomst de mogelijke nadelen overtreffen. Het is beschreven dat herbestraling met een dosis van 30-40 Gy toepasbaar is met acceptabele risico's mits er goed gelet wordt op de bestralings- en operatietechnieken. De mogelijke morbiditeit wordt geminimaliseerd door het gebruik van kleine bestralingsvelden waarbij de dunne darm en de blaas buiten het bestralingsgebied liggen, door goed gefractioneerde doses en door een tijdsinterval tussen de primaire bestraling en de herbestraling van minimaal 6 maanden.

Helaas is er nog een aanzienlijke hoeveelheid patiënten die een irradicale resectie heeft ondergaan en worden er bij veel patiënten metastasen ontdekt binnen een jaar na de operatie. Dit suggereert dat niet alle patiënten geschikte kandidaten zijn voor een curatieve resectie. In **hoofdstuk 9** wordt de relatie onderzocht tussen de uitkomst van resectie van het lokale recidief en de anatomische lokatie van het recidief. De lokatie bleek een voorspeller te zijn van potentieel resectabele en dus curabele ziekte. Bij recidieven ter hoogte van de naad (anastomose) kon in 77% een radicale resectie bereikt worden, bij presacrale recidieven maar in ¼ van de gevallen. De eerstgenoemde recidieven hadden ook een significant betere 5-jaars overleving van 60% ten opzichte van 19-39% bij lokale recidieven op een andere lokatie. De 5-jaars overleving van presacrale recidieven was slechts 19%. In beide studies (hoofdstuk 8 en 9) kregen nagenoeg alle patiënten IORT, waardoor het additionele effect van IORT moeilijk quantificeerbaar was. Uit hoofdstuk 9 blijkt dat 29% van de patiënten met een R1/R2 resectie geen lokaal recidief ontwikkelde in 5 jaar. Dit suggereert dat IORT in sommige patiënten de resttumor heeft gesteriliseerd. Aan de andere kant, het significante verschil in re-recidief binnen het IORT veld tussen radicale (R0) en irradicale (R1/R2) resecties (9% versus 54%) suggereert dat IORT niet alle resttumor kan steriliseren. Het kan echter zo zijn dat de goede lokale controle in het IORT veld na een R0 resectie niet alleen het resultaat is van het verkrijgen van een vrije marge door de chirurg maar ook van het additionele effect van de IORT. Door het diffuse groeipatroon van een lokaal recidief en door het effect van de herbestraling is de evaluatie van de resectie marge niet altijd even makkelijk voor de patholoog, zelfs na een R0 resectie kunnen er kleine tumorresten achtergebleven zijn.

CONCLUSIES

1. MRI is zeer nauwkeurig in het voorspellen van de uitgebreidheid van tumorgroei na voorbehandeling met chemoradiatie in lokaal voortgeschreden en recidief rectum carcinoom.

2. MDCT is niet nauwkeurig in het voorspellen van tumorinvasie van de mesorectale fascia in laaggelegen rectum tumoren. De nauwkeurigheid neemt significant toe voor hooggelegen tumoren.
3. Histopathologische factoren kunnen behulpzaam zijn bij het voorspellen van de kans op een lokaal recidief. Succes van chemoradiatie is onafhankelijk van apoptose (gerelateerde eiwitten).
4. In een geselecteerd groep patiënten met een lokaal recidief van het rectum carcinoom die ingepland zijn voor een curatieve resectie heeft PET een toegevoegde waarde naast conventionele beeldvorming, met name in het detecteren van positieve lymfklieren.
5. Een radicale resectie is de belangrijkste factor voor verbeterde overleving in patiënten die multimodaal worden behandeld voor hun lokale recidief van het rectum carcinoom. Radicaliteit is afhankelijk van voorbehandeling met chemoradiatie en de lokatie van het recidief.

TOEKOMSTIG ONDERZOEK

Het is algemeen bekend dat een radicale resectie het ultieme doel is van de behandeling van rectum carcinoom. Met onze studie hebben we aangetoond dat MRI een goede voorspeller is van tumoren die beperkt zijn tot de rectumwand (ypT0-2) door het combineren van morfologische en volume criteria. Verder onderzoek is nodig om onze volume criteria te valideren. Een goede voorspelling van ypT0-2 tumoren zou kunnen leiden tot beperktere chirurgie van deze tumoren zonder de kans op een radicale resectie te verlagen. Verder onderzoek is nodig om de uitkomsten van deze op MRI gebaseerde behandeling te bestuderen.

Hoewel MRI zeer nauwkeurig is in het voorspellen van de uitgebreidheid van tumorgroei, zoals aangetoond in hoofdstuk 2 en 7, blijft de interpretatie van diffuus fibrotisch weefsel moeilijk. Ook de vroege detectie van metastasen verdient verbetering. Dynamic contrast enhanced MRI, diffusie gewogen MRI of moleculaire MRI, nieuwe moleculaire nucleaire beeldvormingstechnieken en hybride MRI-PET technieken, waarvan enkele technieken scans van het hele lichaam kunnen bieden, kunnen wellicht hier een oplossing voor bieden en moeten bestudeerd worden.

Stagering van primair rectum carcinoom dient gedaan te worden met hoge resolutie MRI. Onze studie in hoofdstuk 3 liet zien dat MDCT niet gebruikt zou mogen worden als standaard procedure voor het stageren van rectum carcinoom. Echter, in uitzonderlijke gevallen als MRI niet beschikbaar of gecontraïndiceerd is, kan MDCT een goed alternatief zijn als de verwachting is dat de tumor zich hoog in het rectum bevindt. De huidige MDCT technieken zullen wellicht betere resultaten geven dan de technieken die beschreven zijn in onze studie. Dit moet onderzocht worden.

Het stageren van rectum carcinoom zou verder verfijnd kunnen worden door het gebruik van specifieke moleculaire markers. Deze markers zouden een gedetailleerdere informatie kunnen geven over de patiënt en tumor gerelateerde factoren waarmee een betere vaststelling van de diagnose en prognose verkregen zou kunnen worden. De combinatie van multi-pele markers zou zelfs nog bruikbaarere informatie kunnen

verschaffen, zoals blijkt uit de microarray technieken bij borstkanker. Andere markers zouden een voorspelling kunnen geven over de respons op bepaalde behandeling, zoals wild type versus gemuteerde K-ras bij cetuximab. Hiermee zou verdere geïndividualiseerde behandeling met een hogere therapeutische ratio bewerkstelligd kunnen worden. Voortgang op dit gebied is zeer welkom.

Ondanks dat er veel bereikt is op het gebied van behandeling van het lokale recidief van rectum carcinoom, is het ontstaan van metastasen na chirurgie nog een groot probleem. Ondanks de agressieve behandeling ontwikkelen veel patiënten metastasen snel na de operatie. De hypothese is dat veel patiënten met een lokaal recidief mogelijk al metastasen hebben die niet te detecteren zijn. Het is aan te raden om studies uit te voeren waarbij patiënten in een vroeg stadium van hun behandeling systemisch worden behandeld.

De centrale vraag van dit proefschrift was op welke manier elke rectum carcinoom patiënt de beste behandeling geboden kon worden. Het is van cruciaal belang om het rectum carcinoom op een multidisciplinaire manier te benaderen.